ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA - R. UNIVERSITÀ - BOLOGNA

DIRETTORE PROF. G. MARTINOTTI

SARCOMA BILATERALE DEL RENE

CON NIDI CELLULARI

DI TESSUTO CROMAFFINE

(PARAGANGLIO)

DOTT. BINDO DE VECCHI

AIUTO E LIBERO DOCENTE

IMOLA

COOP. TIP. EDITRICE PAOLO GALEATI

Foro Boario N. 5 (*Casa Propria*)

—

1905

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA - R. UNIVERSITÀ - BOLOGNA

DIRETTORE PROF. G. MARTINOTTI

SARCOMA BILATERALE DEL RENE

CON NIDI CELLULARI

DI TESSUTO CROMAFFINE

(PARAGANGLIO)

DOTT. BINDO DE VECCHI

AIUTO E LIBERO DOCENTE

IMOLA

COOP. TIP. EDITRICE PAOLO GALEATI

Foro Boario N. 5 (*Casa Propria*)

1905

Le nostre conoscenze sulla struttura dei tumori renali sono state arricchite in questi ultimi anni dalle numerose osservazioni anatomiche, in base alle quali fu permesso ai singoli autori di emettere teorie sulla genesi delle varie forme neoplastiche renali e di raggruppare queste a seconda del tipo istologico.

Ad onta di tali progressi alcuni punti di questo capitolo della patologia rimangono ancora all' oscuro, non tutti i reperti anatomici possono venire interpretati con sicurezza, le ipotesi istogenetiche non sono sufficienti a spiegare lo sviluppo di alcune forme neoplastiche primitive del rene; sicchè accade d' imbattersi in alcune di queste che si scostano dalle descrizioni precedentemente fatte dagli osservatori.

Il caso che io ebbi occasione di osservare si differenzia appunto dai molti altri che furono descritti, del che mi sono potuto convincere scorrendo la ricchissima bibliografia su questo argomento.

Nel marzo 1903 ebbi occasione di sezionare il cadavere di Giovanni Lam. di anni 1 e mesi 7, decesso nella Clinica pediatrica per bronco-pneumonite sinistra, accompagnata a leggere lesioni parenchimatose del fegato e del rene Il piccolo malato era stato ricoverato pochi giorni prima nell' ospedale ed in questo breve tempo non venne avvertito alcun sintomo morboso speciale da parte dell' apparecchio uro-poietico.

Tralascio di descrivere le alterazioni dei varii visceri del cadavere, in quanto chè nessuna particolarità di essi interessa il caso presente e riporto integralmente la descrizione macroscopica dei due reni.

Rene sinistro. — Si presenta di poco aumentato di volume; la capsula si distacca con molta facilità; si mette così allo scoperto

(Nota). Il presente lavoro, accompagnato da figure verrà pubblicato prossimamente nell' Archivio di Virchow.

la superficie del rene, la quale è molto liscia, grigio-giallastra, con numerosi solchi fetali profondi; la consistenza è lievemente diminuita. Al taglio il parenchima è spiccatamente anemico, il limite tra la sostanza corticale e la midollare è marcato da una iniezione delle volte venose; in qualche punto la sostanza corticale è alquanto ingrossata, torbida, un po' granulosa. La cavità della pelvi non è aumentata.

Ciò che spicca alla sezione del rene è il vedere l' ilo di esso occupato da un tessuto consistente, di colorito rosso, assomigliante a tessuto carnoso; questo tessuto si spinge fin contro le papille senza però penetrare nel parenchima renale. Esaminato con più attenzione il pezzo si vede che questo tessuto avviluppa come manicotti le parti più alte dei bacinetti renali. Mentre in vicinanza della regione dell' ilo più vicina alle papille renali questo tessuto ha l' aspetto che ho descritto, allontanandosi da queste esso si trasforma gradatamente in un tessuto molle, quasi gelatinoso, di colorito giallastro. Questo tessuto che circonda le pareti dei bacinetti è in maggior quantità nella parte superiore dell' ilo renale, considerando il rene nella posizione che occupa nel vivente; però anche nelle parti inferiori si osservano delle piccole masse di questo tessuto incuneate tra i bacinetti ed il tessuto renale. I vasi appaiono normali e si dirigono verso il parenchima, passando tra la sostanza renale e le masse neoplastiche. Anche l' uretere non mostra alcuna alterarazione apprezzabile macroscopicamente. Esaminato dallo esterno il rene, come sopra ho detto, non lascia scorgere nessuna traccia del tessuto descritto; per metterlo in evidenza bisogna eseguire il taglio dell' organo lungo il suo asse maggiore.

La capsula surrenale sinistra è nel suo luogo normale e non mostra alcuna alterazione nella sua costituzione.

Rene destro. — Le alterazioni di questo rene sono in tutto simili a quelle riscontrate nel rene sinistro. Anche qui sono evidenti le lesioni di nefrite parerenchimatosa acuta ed evidente pure la presenza di tessuto patologico fra la parete dei bacinetti e della pelvi e la sostanza propria del rene. Le masse neoplastiche però in questo rene sono meno sviluppate di quello che non siano nel rene sinistro; anch' esse sono prevalentemente localizzate nella parte superiore dell' ilo renale.

I vasi, l' uretere, la surrenale non presentano macroscopicamente alcuna alterazione degna di nota.

Prelevai (cercando, per quanto fu possibile, di conservare interi gli organi) varii pezzetti dalle masse neoplastiche, comprendendo anche i tessuti più vicini ad esse e li fissai in varii liquidi (alcool,

sublimato acquoso saturo, liquido di Hermann, Müller-formolo). Conservai i due organi, ai quali lasciai i vasi e buon tratto di uretere, insieme alle relative capsule surrenali in liquido di Müller-formolo.

L' esame microscopico praticato con un ingrandimento molto debole mette in rilievo particolari assai importanti per la sede e la disposizione del tessuto abnorme contenuto nell' ilo renale. Tra le pareti dei bacinetti, la cui sottomucosa è molto inspessita ma rivestita di epitelio normale, ed il parenchima renale si trova un tessuto costituito da cellule rotondeggianti molto stipate, il quale già a debole ingrandimento si presenta nel suo insieme con l' aspetto di un neoplasma a tipo sarcomatoso. La massa neoplastica si trova in maggior quantità in corrispondenza della sostanza corticale interpiramidale (colonne di Bertin), mentre sulle piramidi essa diminuisce, per scomparire del tutto in corrispondenza della papilla. Il tessuto renale è quasi sempre ben distinto dal tessuto neoplastico ed è separato da questo da un vero tramezzo connettivale; talvolta invece i vasi che decorrono nelle parti periferiche del tumore separano questo dal tessuto renale; si può però anche osservare, ma ciò solo eccezionalmente, una scarsa infiltrazione del tumore nella sostanza midollare del rene.

Il tessuto neoplastico ha una struttura evidentemente sarcomatosa; esaminato a più forte ingrandimento esso infatti risulta costituito da cellule generalmente rotondeggianti, ma di grandezza variabile, più raramente allungate, stipate fortemente fra loro, con scarsa sostanza intercellulare Gli elementi cellulari sono ben conservati quasi da per tutto, il loro nucleo è quasi sempre vescicolare con rete cromatinica lassa; talvolta invece negli elementi meno voluminosi il nucleo è più piccolo, la rete cromatinica più addensata. Gli elementi dimostrano spesso fenomeni cariocinetici nel loro nucleo. Oltre queste cellule rotondeggianti — ma questo reperto non è frequente nei varii preparati — si notano nel tessuto neoplastico degli elementi più voluminosi, irregolari: cellule giganti. Queste posseggono un nucleo lobato, a rete cromatinica lassa, con protoplasma omogeneo, tinto intensamente dai colori acidi di anilina.

Il tessuto sarcomatoso occupa, come dissi, lo spazio interposto fra la parete della pelvi e la sostanza parenchimatosa del rene; però questo spazio non è esclusivamente colmato dal tessuto neoplastico, Intorno alla parete della pelvi o alla sostanza renale circondante il tessuto sarcomatoso ed insensibilmente confondendosi con questo, si trova un tessuto connettivale, più o meno addensato, fra i cui fasci si trovano i grossi tronchi nervosi e vascolari del

rene. Talvolta il connettivo ha un aspetto mixomatoso, tal altra esso è infiltrato da grosse zolle di adipe.

Nell' interno del tessuto sarcomatoso non ho potuto mai osservare, anche adoperando metodi adatti (van Gieson e modificazioni), fibre muscolari liscie o striate, a tipo adulto o embrionale. Fascetti di fibre muscolari liscie bene evidenti si possono invece spesso osservare al di fuori del tessuto neoplastico, nello spessore della parete della pelvi. Qualche fascetto di fibre muscolari si può altresì notare intorno alle papille renali; da questi si staccano delle fibre muscolari liscie che si dispongono lateralmente alla papilla, circondando la sostanza midollare del rene (muscolo di Henle).

Non ho potuto parimente notare tra gli elementi neoplastici formazioni epiteliali, nè a forme di gettate piene, nè a forma di cavità alveolari o cistiche e neppure la presenza di elementi connettivali di un tipo determinato, come elementi cartilaginei od ossei.

Il particolare che maggiormente attira l' attenzione dell' osservatore all' esame dei preparati è la presenza in alcuni di essi di un tessuto assai singolare, talvolta distinto, talvolta fuso con il tessuto sarcomatoso ora descritto. Situati subito al disotto della parete della pelvi, o alquanto distanti da questa, circondati dal tessuto connettivo più o meno addensato, si notano nei varii preparati degli aggruppamenti di cellule; queste ultime sono disposte irregolarmente o più frequentemente riunite in modo da formare una specie di lobulo ben distinto e limitato dal tessuto connettivo che lo circonda immediatamente.

La struttura delle cellule che costituiscono queste formazioni varia moltissimo a seconda dei pezzi esaminati, ossia della parte del tumore che si osserva e dei metodi di esame adoperati.

Nei pezzi fissati in alcool assoluto, in liquido di Zenker o in sublimato acquoso saturo e colorati con varii metodi, gli elementi cellulari appaiono come circondati da sepimenti, talvolta omogenei, tal altra di struttura finamente filamentosa, provvisti di nuclei allungati e picnotici. Tali setti delimitano i varii elementi fra loro, quindi il corpo cellulare appare come innicchiato nell' interno di piccole cavità rotondeggianti o poligonali. Il nucleo di questi elementi, quando è ben conservato, si presenta vescicolare con rete cromatinica bene evidente; il protoplasma ha una struttura fortemente granulosa e non occupa generalmente tutta la cavità formata dai setti intercellulari, sì che fra l' elemento cellulare e le pareti della cavità rimane uno spazio vuoto, più o meno ampio. Il protoplasma assai spesso si mostra fortemente colorato con i colori acidi di anilina e presenta talvolta dei granuli giallastri i quali

non danno la reazione dei sali di ferro. Particolare assai importante per la identificazione di questo tessuto, non si riesce a mettere in evidenza nell' interno del corpo protoplasmatico la presenza di glicogeno; nei pezzi fissati in alcool e trattati con lo jodio assumono una tinta giallo-pallida tanto questi elementi quanto quelli che immediatamente li circondano. Non tutta la compagine del lobulo presenta però questa struttura tipica; spesso i setti sono così larghi da dare l' impressione che gli elementi cellulari siano circondati da una vera sostanza intercellulare anista, come avviene nel tessuto cartilagineo; talvolta invece si vede chiaramente che tra questi setti decorrono degli esili vasi sanguigni, e gli abbondanti nuclei allungati e picnotici che si trovano nelle trabecole rappresentano, almeno in gran parte, nuclei dell' endotelio vasale. In alcune parti del lobulo gli elementi si trovano in uno stato discreto di conservazione: il nucleo, il protoplasma sono ben evidenti; altrove invece i fenomeni degenerativi sono assai avanzati, non si vede che una cavità vuota od occupata da un piccolo cumulo di protoplasma granuloso con un nucleo frammentato e picnotico.

Nei pezzi fissati con liquido contenente acido osmico l' aspetto delle cellule varia alquanto; è egualmente evidente il reticolo che circonda i corpi cellulari, ma nel protoplasma di questi si osservano delle goccie di grasso, tinte in nero, le quali si presentano ora sotto la forma di piccole goccie ora sotto quella di grosse goccie occupanti buona parte del corpo protoplasmatico; talvolta il grasso riempie totalmente la cavità, tanto che le parti costitutive della cellula non sono più visibili. Generalmente in una cellula non si trova che una sola gocciola adiposa più o meno voluminosa. Quando si adoperino metodi adatti (metodo di Heidenhain, di Galeotti) si osserva che il protoplasma di moltissime cellule è provvisto di granuli e questi possono essere o pochi e disseminati nel corpo cellulare o abbondantissimi, così da occupare tutto il protoplasma e da fare assumere un aspetto speciale granuloso a tutto l' elemento.

Nei pezzi fissati in liquidi contenenti bicromato potassico l' aspetto varia nuovamente. La sostanza intercellulare non appare più così abbondante da limitare delle vere cavità; le cullule sono distinte le une dalle altre e fra di esse si può vedere soltanto un reticolo fibrillare provvisto abbondantemente di nuclei allungati. In molti punti si può dimostrare con evidenza che tali setti sono in gran parte dovuti a vasi sanguigni capillari intrecciantisi in varii sensi. Il corpo protoplasmatico ha un aspetto quasi omogeneo ed ha assunto un colorito caratteristico, rameico, del tutto simile

a quello che assumono le cellule midollari della capsula surrenale (cellule cromaffini). Il protoplasma ha una struttura meno granulosa, in esso si trovano scarsi vacuoli rotondeggianti di varia grandezza, irregolarmente disposti nel corpo protoplasmatico. Quest' ultimo aspetto del protoplasma, dovuto con tutta probabilità alla migliore conservazione degli elementi che compongono il lobulo, è più evidente in quei luoghi in cui i lobuli di tessuto (come ora vedremo) sono situati fuori dall' ilo renale, là dove cioè essi non sono strettamente compressi dal tessuto connettivo circumambiente.

La disposizione reciproca degli elementi nell' interno del lobulo non ha nulla di particolarmente caratteristico; essi sono compressi, schiacciati fra loro e solo i sepimenti separano gli uni dagli altri. Gli aggruppamenti cellulari che formano questi lobuli variano poi moltissimo per il numero degli elementi; accanto a formazioni loburali composte da moltissime cellule si trovano aggruppamenti di pochissimi elementi; di più si possono trovare anche elementi con caratteristiche morfologiche proprie ad osservarsi nell' interno del lobulo, isolati nel tessuto connettivo dell' ilo renale.

Queste formazioni lobulari sono talvolta delimitate da una vera capsula connettivale, tal altra si confondono insensibilmente con il tessuto connettivo dell' ilo. Infine gli elementi del tessuto che costituisce i lobuli si possono presentare ancora misti agli elementi del sarcoma, stabilendo così un passaggio tra il tessuto lobulare ed il tessuto sarcomatoso. In queste zone di passaggio si vede un tessuto connettivo embrionale, ricco di nuclei rotondi e piccoli, circondare gli elementi della periferia del lobulo, dissociandoli quasi e facendo loro perdere i rapporti con gli elementi più vicini; inoltre in questi punti si notano vasi molto dilatati ed abbondantissimi eritrociti stravasati. Gradualmente questo tessuto embrionale a cellule rotonde e piccole si muta nel tessuto sarcomatoso con i caratteri più sopra descritti.

Risultava evidente dalla struttura e dalla distribuzione del tessuto che costituisce i lobuli che esso doveva rappresentare una formazione nuova non solita a ritrovarsi nell' ilo renale, e la cui genesi non poteva ricercarsi in trasformazione di elementi preesistenti. Bisognava pensare ad un tessuto penetrato nell' ilo del rene, probabilmente durante lo sviluppo dell' organo.

Guidato da tale ipotesi potei riuscire a mettere in evidenza il meccanesimo con cui si era prodotta tale inclusione di tessuti. Prelevato dai reni conservati in Müller-formolo il peduncolo vasale ne esaminai con tagli in serie alcune diramazioni. Addossati alle pareti dei vasi e dei rami nervosi, circondati da connettivo molto

lasso, potei mettere in evidenza dei lobuli di un tessuto bruno, i quali avevano rapporti e disposizione assai simili a quelli che avevo notati nel tessuto incluso nell' ilo renale. Non mi fu possibile rendermi conto esatto se questi lobuli di tessuto erano addossati piuttosto alla parete della vena o a quella dell' arteria renale od ai tronchi nervosi, poichè essi giacevano nel connettivo perivasale, senza assumere un rapporto più stretto coll' uno o l' altro organo.

La struttura fine di questi lobuli di tessuto era molto simile a quella delle formazioni lobulari precedentemente descritte nell' ilo del rene; anche qui le cellule avevano assunto sotto l' azione del bicromato di potassa una colorazione bruno-rameica; in alcuni punti esse erano disposte in modo da rivestire la parete esterna dei vasi mentre in altri esse mostravano una disposizione quasi reticolare; il connettivo intercellulare era molto abbondante e ricco di nuclei, ricca pure la rete vasale. Solo che qui gli elementi non erano così strettamente addossati gli uni agli altri; i setti connettivali non si presentavano così allargati, quasi da costituire una vera capsula alle singole cellule, ma erano anzi sottilissimi. Il protoplasma cellulare non si presentava nettamente granuloso nè esistevano in esso zolle di pigmento; si osservavano bensì in alcuni elementi dei vacuoli rotondeggianti, probabilmente occupati da grasso.

La descrizione dei preparati ora riportata basta a fare escludere che qui si tratti di uno dei tessuti frequenti a riscontrarsi nelle forme di tumori renali; il tessuto ora descritto non ha nulla di comune nè con le formazioni epiteliali nè con quelle connettivali osservate dai varii autori. Il reperto poi di questo tessuto lungo i vasi ed i nervi che si portano al rene confermano la natura di esso e chiariscono il meccanesimo di produzione della forma neoplastica renale.

L' aspetto microscopico, la reazione con i sali di cromo, la disposizione reciproca degli elementi, la ricchezza della rete vascolare permettono di emettere un giudizio sicuro intorno alla loro natura; sono evidentemente dei lobuli di tessuto cromaffine, in qualche punto costituiti da elementi in via di degenerare o addiritura degenerati, quelli che si ritrovano nell' ilo del rene; l' aver poi ritrovato simili frammenti di tessuto lungo il fascio vascolo-nervoso dà la ragione della loro presenza.

Il tessuto cromaffine (nome dapprima proposto da Kohn [19]) o paraganglio (come vorrebbe più recentemente il Kohn stesso [20]) nei mammiferi forma, come è risaputo, la sostanza midollare della capsula surrenale. Quivi le cellule cromaffini si dispongono in parte

a nidi o a cordoni ramificati ed anastomizzati fra loro, tra i quali stanno dei larghi seni sanguigni, in parte sono disposte a mo' di epitelio intorno alla parete delle vene.

Ma gruppi di cellule cromaffini (nidi midollari, o *zellennester* di Sigm. Mayer) furono altresì dimostrati in relazione con altri organi, e specialmente con i ganglii o il tronco del simpatico, con disposizione talvolta differente da quella che si riscontra nella sostanza midollare della surrenale. La presenza di questi nidi cellulari dimostrata in quasi tutte le specie di Vertebrati (Pesci [9-12], Anfibii [8], Rettili [2,13] Uccelli [27]) è stata ancora segnalata nei Mammiferi e nell' Uomo, come risulta dalle seguenti osservazioni.

Dostoiewsky [5] aveva osservato in vicinanza delle capsule surrenali di alcuni mammiferi, nell' interno di ganglii del simpatico, gruppi di cellule che possedevano la reazione propria alle cellule midollari della surrenale; egli interpretò però questi gruppi di cellule come capsule surrenali accessori.

Stilling [28] osservò cellule simili far parte della struttura della ghiandola intercarotica e, più tardi [29], ne osservò pure nei ganglii del simpatico addominale del coniglio del gatto e del cane (cellule cromofile). Sempre in rapporto con i ganglii simpatici osservarono e descrissero accumoli di cellule cromaffini Mitsukuri [25] e Pfaundler [26].

Più recentemente Kohn, [19] poi Kose [22] studiarono questi accumuli di cellule nelle varie parti del sistema simpatico, così addominale che toracico, dei mammiferi e dell' uomo; e finalmente Zuckerkandl [33] descrisse come costanti nell' uomo due grossi accumuli di cellule cromaffini, privi di cellule gangliari, uniti al plesso simpatico dell' aorta addominale.

In generale gli autori che riscontrarono tali formazioni cromaffini negli organi addominali e toracici dei vertebrati erano concordi nell' ammettere che tale tessuto per diffondersi alle varie parti dell' organismo seguisse la via dei nervi simpatici. Ma ricerche recenti hanno indicato una via differenti a questa diffusione; almeno negli anfibii, nei rettili e negli uccelli il tessuto cromaffine sembra che segua piuttosto il sistema delle vene cardinali che non quello del simpatico. A ragione quindi il Giacomini [8] crede che sarebbe da ricercare se anche nei mammiferi non esistano cellule cromaffini « incluse nella parete della porzione posteriore della vena cava inferiore, derivata dalla parte caudale della vena cardinale destra, e nelle vene azygos ed emiazygos, residui delle parti craniali delle vene cardinali posteriori ».

Si può ragionevolmente spiegare la presenza dei gruppi di cellule cromaffini che io ho osservato nell' ilo del rene sotto la parete della pelvi e dei bacinetti renali e che ho potuto mettere in evidenza nel peduncolo vascolo-nervoso del rene con un meccanesimo simile a quello ammesso per spiegare la presenza dei nidi cellulari del simpatico negli animali o nell' uomo. Sia che questo tessuto cromaffine segua le diramazioni del simpatico addominale, sia che si addossi alle diramazioni delle vene provenienti dalle veni cardinali, nell' un caso e nell' altro la presenza di esse nel rene è ugualmente spiegabile. I nervi del rene (plesso renale) provengono dal maggior ganglio addominale del simpatico; d' altra parte le vene renali sono vasi dipendenti dal sistema delle vene cardinali. Forse nel caso presente un esame accurato, minuto dei varii tronchi venosi dell' addome e del torace, dei ganglii e della catena del simpatico, avrebbe potuto, rilevando in questi o in quelli isole di tessuto cromaffine, elucidare maggiormente il meccanesimo della distribuzione di cellule cromaffini nel peduncolo e nell' ilo dei due reni.

Per intendere la specie del tumore renale e per potere ad esso assegnare una classificazione esatta, non è senza importanza conoscere quale sia il significato fisiologico e l' origine embriologica che i varii autori attribuiscono al tessuto cromaffine. Ammessa la identità fra i nidi cellulari cromaffini del simpatico e la sostanza midollare delle surrenali, è chiaro che interpretando il significato e l' origine di quest' ultima si elucida altresì quella dei primi. La questione, brevemente accennata, sta in ciò: se le cellule cromaffini in genere debbano considerarsi come cellule nervose modificate o come cellule epiteliali secernenti.

Abbandonata da quasi tutti gli embriologhi la teoria che faceva provenire la sostanza midollare della surrenale da un differenziamento della corticale (Mihalcovics [24], Janosik [18], Valenti [32]) oggi si pensa piuttosto con Kölliker [21], Mitsukuri [25], Inaba]17], Fusari [7], Kohn [20], Wiesel [31] — i quali studiarono la embriogenesi delle surrenali nei Mammiferi — che la sostanza midollare, quindi tutto il tessuto cromaffine, derivi dagli abbozzi dei ganglii simpatici, mentre la sostanza corticale deriverebbe dall' epitelio celomatico.

Però, ammessa questa origine ectodermica delle cellule cromaffini, non pare si debbano considerare queste quali cellule nervose — come anche recentemente sostiene Kohn [20] — ma piuttosto come cellule di natura epiteliale dotate di funzione specifica, secretoria. La natura epiteliale del tessuto cromaffine è dimostrata da argo-

menti tratti e dalla maniera di comportarsi di esso nella filogenesi e nella ontogenesi (Diamare [4], Giacomini [8]) e dall' azione fisiologica che esso esercita su tutto l' organismo ; finalmente studii recenti hanno dimostrato nelle cellule cromaffini della midolla capsulare fenomeni di secrezione o di escrezione. Questi fenomeni consistono : nella presenza di corpi sferici, vitrei, talvolta fusi insieme a costituire degli ammassi omogenei, i quali sono contenuti nei vasi venosi midollari dove sono pervenuti, attraversando l' endotelio vasale, dalle cellule cromaffini midollari (Manasse [23], Pfaundler [26] Hultgreen ed Anderson [16], Ciaccio [3], Bonnamour [1]); nella presenza nell' interno di queste cellule di canalicoli escretori (Félicine [6], Holmgreen [14, 15]) ed infine nella constatazione di veri granuli protoplasmatici, diversamente colorabili con i varii metodi adoperati, che riempiono più o meno completamente i corpi cellulari, subiscono l' influenza di speciali sostanze iniettate nell' organismo e sono variabili a seconda dello stato e della specie dell' animale esaminato (Tiberti [30]).

Non v' ha alcun dubbio per chi esamini la descrizione dei preparati da me riportata che in questo caso non si tratti di una forma di sarcoma iniziale dell' ilo di entrambi i reni (*). Ma le inclusioni di un tessuto particolare che si osservano e nelle vicinanze del tessuto neoplastico o nell' interno di questo permettono di classificare il neoplasma tra quelle forme che vanno sotto il nome di *tumori misti* del rene (**).

Queste forme neoplastiche, proprie dell' età giovine, spesso bilaterali, che possono svilupparsi tutto all' intorno dei bacinetti renali (casi di Ribbert [50], di Hansemann [40]), risultano essenzialmente di tessuto connettivo embrionale, sarcomatoso, unito spesso a tessuto mixomatoso, adiposo e fibrillare. In questo tessuto fondamentale si trovano incluse o delle formazioni epiteliali, disposte a cordoni pieni, o ad alveoli od a cavità cistiche, (e l' epitelio può essere cilindrico, o cubico o anche provvisto di ciglia vibratili) o delle fibre muscolari striate o liscie in varii stadii di sviluppo raramente riunite in ammassi, o finalmente delle formazioni connettivali di un tipo ben determinato : tessuto cartilagineo (Hoisholt [43], Ribbert : 2° caso [51],

(*) Mi piace di far notare che il sarcoma bilaterale del rene, pur non essendo frequente, nel bambino è meno raro che nell' adulto ; un esempio di quest' ultimo ho avuto occasione di osservare ultimamente in un uomo di 44 anni. (De Vecchi e Sinibaldi : Sarcoma bilaterale del rene complicato a tubercolosi polmonare — Società medico-chirurgica di Bologna — Seduta 19 maggio 1904).

(**) Vedi : Borst « Die Lehre von den Geschwülsten » II Bd., S. 860.

Manasse [46], Perthes [49]) o tessuto osseo (Hildebrand [42]). Di più in questi tumori furono altresì riscontrate formazioni del tutto speciali: come nel caso 3° di Busse [36] in cui, sparse nel tessuto sarcomatoso, si trovarono, oltre a fibre muscolari, epitelii e cartilagine jalina, anche delle cellule nervose gangliari.

Le questioni che riguardano la origine e lo sviluppo di queste forme neoplastiche complesse sono tra le più discusse in patologia: Eberth [39], che primo osservò nel rene un sarcoma con fibre muscolari, interpretò queste ultime come residui del corpo di Wolff, mentre Cohnheim [37], in un caso simile, pensò che provenissero da germi cellulari delle protovertebre o miotomi. Nelle forme di sarcoma con inclusioni epiteliali e fibre muscolari Weigert [52] pensò che tutte queste formazioni derivassero da residui dell'uretere primitivo rimasti inclusi nel rene, mentre Langhans-Kocker [45] ammisero che la parte muscolare provenisse da inclusioni di miotomi (secondo le idee di Cohnheim) e la parte epiteliale da trasformazioni degli epitelii renali; teoria questa sostenuta ancora da Cornil e Ranvier [38] e più recentemente da Paul [48], da Bàrth [34], da Muus [47] ed altri.

In questi ultimi anni Birch-Hirschfeld [35] riprese, appoggiandola con nuovi argomenti tratti dallo studio di numerosi casi osservati da lui o dalla sua scuola, la teoria primamente emessa da Eberth, che cioè si tratti in questi casi di inclusioni nel rene di residui del corpo di Wolff, ed a questa teoria moltissimi autori si associarono per interpretare i casi che caddero sotto la loro osservazione. Wilms [53] infine considera tutti i tessuti osservati nei tumori misti come provenienti da un unico tessuto indifferente, funzionante da matrice; cellule epitelioidi potrebbero dar origine alle cellule epiteliali; durante lo sviluppo un tessuto poi potrebbe prevalere sugli altri. La possibilità in questo tessuto indifferente di dare origine od elementi epiteliali Wilms riconoscerebbe nello studio delle metastasi. Egli perciò considera questi tumori come esclusivamente mesodermici, riggettando i nomi di adeno-sascoma, di carcino-sarcoma o di teratoma (Paul), proposti da varii autori per designare queste forme neoplastiche.

Tralasciando di considerare questa teoria di Wilms, tuttora molto discussa e che ha bisogno di nuovi contributi anatomici che la confermino (solo Jenkel [44], che io mi sappia, ha apertamente accettato questa teoria per interpretare la genesi di un tumore misto renale osservato in una donna di 43 anni), questi tumori furono dunque fin qui interpretati come provenienti o da germi embrionali aberrati o da inclusioni del corpo Wolff o da modificazioni che varii tessuti preesistenti nel rene o nella capsula connettivale di esso o

nelle pareti dei bacinetti e della pelvi hanno subìto nello sviluppo dell'organo.

Ho potuto convincermi, consultando le numerose osservazioni anatomiche ed i lavori critici su questo argomento, che nulla di quanto ho avuto occasione di osservare nel caso presente è stato mai descritto dagli autori che studiarono questi tumori renali. Mai ho potuto constatare nelle descrizioni istologiche, nè riconoscere nelle figure che accompagnano frequentemente queste osservazioni, tessuti che si avvicinassero a quello da me visto nel tessuto neoplastico dell'ilo renale.

Ho dimostrato, in base ai caratteri morfologici e chimici delle cellule ed alla disposizione e sede di esse, che tali inclusioni cellulari devono essere considerate come formate da tessuto cromaffine migrato; abbiano quindi un significato assai simile a quello dei nidi cellulari del simpatico *(zellennester)* riscontrati lungo i vasi, i tronchi ed i ganglii del simpatico in varie specie animali. La presenza di tale tessuto spiega, fino a un certo punto, la genesi del neoplasma bilaterale del rene. Se si accettano la teoria di Cohnheim, o quella di Birch-Hirschfeld, le inclusioni di tessuti embrionali (protovertebre, residui del corpo di Wolff) spiegano la genesi di questi sarcomi misti del rene; inquantochè avverrebbe forse una trasformazione dei loro elementi o, più probabilmente, la semplice presenza di questo tessuto estraneo potrebbe portare uno stimolo abnorme sul tessuto connettivo del rene e della sua capsula facendolo traformare in un tessuto embrionale, sarcomatoso. Analogamente nel caso da me osservato i lobuli di tessuto cromaffine possono avere esercitato sui tessuti dell'ilo renale la stessa azione che in altri era stata prodotta dalle inclusioni di tessuti embrionali di differente natura.

Ma in qual modo da questa inclusione di tessuto cromaffine potè originarsi un sarcoma a cellule poliforme? La semplice presenza di un tessuto estraneo potrebbe aver dato origine di per sè stessa alla forma neoplastica, però non si può escludere che gli elementi del tessuto stesso, o meglio di alcune parti costitutive di esso, possano aver avuto una parte diretta alla formazione del sarcoma. Certamente gli elementi cromaffini inclusi nel tessuto sottomucoso della pelvi e dei bacinetti non si trovavano in condizioni vantaggiose di nutrizione; ciò lo dimostrano i fenomeni regressivi constatati in queste cellule, assai più gravi di quelli che si osservano negli elementi analoghi dei lobuli liberamente disposti lungo il peduncolo vasale del rene. E la ragione di tale nutrizione deficiente è da cercarsi, probabilmente, nella difficoltà che il sangue doveva trovare per portarsi

fin nel centro dei lobuli, dove la fitta rete vasale era fortemente compressa ed in parte obliterata. Ma nelle zone di passaggio, che ho potuto osservare tra il tessuto cromaffine alterato ed il sarcoma, si poteva vedere, accanto alle cellule cromaffini alterate o distrutte, il tessuto connettivo ed il tessuto vasale che le delimitavano mutarsi in un tessuto embrionale a cellule rotonde piccole, il quale poi si continuava con la massa principale del sarcoma.

Naturalmente da una sola osservazione non è possibile elevarsi a teorie generali, nè io voglio affermare piuttosto l' una o l' altra di queste interpretazioni.

In qualunque modo sviluppatosi è certo che il tumore da me osservato si può classificare tra i tumori misti del rene e, ammessa la natura epiteliale del tessuto cromaffine, denominarlo « adeno-sarcoma embrionale del rene » ; seguendo così una denominazione molto usata dagli autori.

Hansemann [41] ha proposto recentemente una suddivisione molto razionale dei tumori renali distinguendoli in :

1°. Tumori provenienti dal parenchima renale : cistomi, adenomi, carcinomi.

2°. Tumori provenienti dallo stroma renale :
- A). connettivali : fibromi, sarcomi.
- B). vasali : emangiomi, linfangiomi, adenomi endoteliali.

3°. Tumori provenienti da turbe embrionali :
- A). costituiti di un sol genere di tessuto : ipernefromi, lipomi, condromi.
- B). di più tessuti : tumori misti, teratomi benigni e maligni.

4°. Pseudo tumori : rene cistico, echinococco ecc.

Al III° gruppo B evidentemente devesi ascrivere questo tumore da me osservato, essendo costituito da residui di tessuto embrionale (tessuto cromaffine) e da tessuto sarcomatoso.

L' avere io osservato questa forma neoplastica in un bimbo di 1 anno e 7 mesi mi ha permesso di mettere in evidenza le descritte particolarità della sua struttura, ma io dubito che, se l' esame fosse avvenuto in un tempo ulteriore, forse non sarebbe stato più possibile di scorgere una struttura così complessa. I lobuli di tessuto cromaffine inclusi nell' ilo renale strozzati dal connettivo o circondati dal tessuto sarcomatoso già presentavano fatti regressivi gravi, tanto che in qualche punto il loro riconoscimento, se non fosse stato aiutato dal reperto di altro tessuto simile in altre parti, non sarebbe stato possibile ; con tutta probabilità queste inclusioni cellulari dovevano sparire, sopraffatte dal tessuto sarcomatoso invadente.

L' esame fatto in epoca più avanzata dello sviluppo del neo-

plasma non avrebbe probabilmente permesso di constatare altro che la presenza di un sarcoma semplice, misto a qualche elemento alterato proveniente dalla inclusione primitiva di tessuto; elemento che non sarebbe stato possibile di identificare. Allora il tumore sarebbe stato ascritto al II° gruppo A di Hansemann. Invece i lobuli di tessuto cromaffine disposti lungo i vasi, essendo circondati da un tessuto più lasso, si debbono trovare in condizioni migliori di nutrizione; quindi la loro presenza si deve potere, probabilmente, constatare anche in un periodo più avanzato.

Il caso da me osservato offre adunque un nuovo tipo di tumore misto embrionale del rene: si tratta di un sarcoma bilaterale originato dal connettivo della pelvi e dei bacinetti renali, misto ad isole di un tessuto, le cellule del quale, là dove erano ancora ben conservate, presentavano i caratteri morfologici a chimici delle cellule cromaffini.

In base a quanto fino ad ora ho esposto io credo che alcune forme di sarcomi renali possono essere geneticamente legate ad inclusioni di tale tessuto nel parenchima renale o sotto la capsula del rene. Probabilmente nello sviluppo ulteriore della forma neoplastica queste inclusioni possono scomparire per processi degenerativi, cosicchè il tumore può apparire come un sarcoma semplice.

Il tessuto cromaffine si diffonde al rene lungo i tronchi del simpatico o, più probabilmente, lungo le vene renali; è quindi sul fascio vascolo-nervoso del rene e sulle diramazioni principali di questo che, almeno nelle forme iniziali, deve essere specialmente portato l'esame degli osservatori. Forse — a meno che il caso da me osservato non costituisca una eccezione, la qual cosa io sono alieno dal credere — gli esami ripetuti di questi parti in cadaveri di bambini affetti da sarcomi renali ed anche in quelli normali potranno contribuire ad elucidare alcuni punti ancora oscuri sulla genesi dei tumori sarcomatosi del rene.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI

Per il tessuto cromaffine.

1. Bonnamour. « Recherches histologiques sur la sécrétion des capsules surrenales » *Comptes rendus de l' Assoc. des Anatom. IV session, 1902*. Montpellier. — 2. Braun. « Ueber den Bau und die Entwiklung der Nebennieren bei Reptilien » *Arbeiten aus dem zool-zoot. Institut zu Wurzburg* Bd. V, 1879. — 3. Ciaccio C. « Ricerche sui processi di secrezione cellulare nelle capsule surrenali dei Vertebrati » *Anat. Anzeiger;* Bd. XXIII, n° 16-17, 1903. — 4. Diamare. « Sulla costituzione dei ganglii simpatici negli Elasmobranchi e sulla morfologia dei nidi cellulari del simpatico in generale » *Anat. Anzeiger*, Bd. XX, 1902. — 5. Dostoiewsky. « Ein Beitrag zur mikroskopischen Anatomie der Nebennieren bei Saügthieren » *Arch. f. mikr. Anatomie;* Bd. XXVII, 1886. — 6. Félicine Lydia. « Beitrag zur Anatomie der Nebenniere. » *Anat. Anzeiger;* Bd. XXII, 1903, S: 152. — 7. Fusari. « Contribuzione allo studio dello sviluppo delle capsule surrenali e del simpatico nel pollo e nei mammiferi » *Arch. per le Scienze mediche;* Vol. XVI, 1892. — 8. Giacomini. « Sopra la fine struttura delle capsule surrenali degli Anfibii e sopra i nidi cellulari del simpatico in questi Vertebrati » Siena, 1902. — 9. Giacomini. « Contributo alla conoscenza delle capsule surrenali nei Ciclostomi. Sulle capsule surrenali dei Petromizonti » *Monitore zool. ital.;* anno XIII, n° 6, 1902 — 10. Giacomini. « Sulla esistenza della sostanza midollare nelle capsule dei Teleostei » *Monitore zool. ital.;* anno XIII, numero 7, 1902. 11. Giacomini. « Sulle capsule surrenali dei Missinoidi »; R. Accademìa delle Scienze di Bologna; seduta 29 maggio 1904. — 12. Giacomini. « Contributo alla conoscenza delle capsule surrenali dei Ganoidi »; *Monitore zool. ital.*, anno XV, n° 1, 1904. 13. Hoffmann. « Zur Entwiklungsgeschichte der Urogenitalorgane bei den Reptilien » *Zeitsch. f. wiss. Zoologie;* Bd. XLVIII. — 14. Holmgreen. « Ueber die Selfkanälken der Leberzellen und der Epithelzellen der Nebennieren »; *Anat. Anzeiger* Bd. XXII, n° 1, 1902. — 15. Holmgreen. « Weitere Mittheilungen über Trophospongienkanälchen der Nebennieren vom Igel »; *Anat. Anzeiger*, Bd. XXII, n° 22, 1902. — 16. Hultgreen und Andersson. « Studien über die Physiologie und Anatomie der Nebennieren » *Skandinav. Arch. f. Phisiol.* Bd. IX, 1899. — 17. Inaba. « Notes on the developpment of the suprarenal bodies in the mouse »; *Journ. of the College of science Imperial University*. Tokio, Vol. IV, 1891. — 18. Janosik. « Bemerkungen über die Entwiklung der Nebennieren »; *Archiv. für microsc. Anat.;* Bd. XXII, 1883. — 19. Kohn. « Ueber die Nebenniere » *Prager mediz. Wchschr. Jharg.* XXIII, n° 17, 1898. — 20. Kohn. « Ueber den Bau und Entwiklung der sogen. Carotisdrüse » *Archiv. fur mikr. Anatomie*, Bd. LVI, 1900. — 21. Koelliker. « Entwiklungsgesch. des Menschen und der hoheren Thieren »; Leipzig, 1879. — 22. Kose. « Ueber das Vorkommen " chromaffiner Zellen " im Sympathicus des Menschen und der Saugthiere. *Sitzungsber des Deutschen naturw. und med. Vereines für Böhmen " Lotos "*, 1898, n° 6. — 23. Manasse. « Ueber die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und den venösen Kreislauf » *Virchow' s Archiv.*, Bd. CXXXV, 1894. — 24. Mihalcovics. « Untersuchungen über die Entwicklung des Harn und Geschlechtesapparates der Amnioten » *Internat. Monatschrift f. Anat. und Histol.* Bd. II, 1885. — 25. Mitsukuri « On

the developpment of the suprarenal bodies in Mammalia »; *Journ. of microscop. Science*, Vol. XXII, 1882. — 26. Pfaundler. « Zur Anatomie der Nebenniere »; *Sitzber. der K. Akad. des Wissen.;* Wien. Bd. CI., Abth. III, 1892 — 27. Rabl. « Die Entwiklung und Struktur der Nebennieren bei den Vögeln »; *Arch. f. mikr. Anatomie*, Bd. XXXVIII, 1890. — 28. Stilling. « Du ganglion intercarotidien » *Recueil inaug. de l' Université de Lausanne*, 1892. — 29 Stilling « Die chromophilen Zellen und Körperchen des Sympathicus »; *Anat. Anzeiger*, Bd. XV, 1899. — 30. Tiberti. « Ueber di Sekretionserscheinungen in den Nebennieren der Amphibien »; *Ziegler' s Beiträge*, Bd. XXXVI, 1904 S: 161. — 31. Wiesel. « Ueber die Entwiklung der Nebenniere des Schweines, besonders der Marksubstanz »; *Anat. Hefte.*, Abth. 1., H. 50., 1901. — 32. Valenti. « Sullo sviluppo delle capsule surrenali nel pollo ed in alcuni mammiferi »; *Atti della Soc. Toscana di scienze naturali*, Pisa, Vol. X, 1889. — 33. Zuckerkandl. « Ueber Nebenorgane des Sympathicus in Retroperitonealraum des Menschen »; *Verhandl. der anat. Gesellsch. auf der 15° Versammlung in Bonn*, 1901.

Per i tumori misti renali.

34. Barth. « Ueber Nephrectomie »; *Deutsche med. Wchsch.*, 1892, 8 Juni, S: 531. — 35. Birch-Hirschfeld. « Sarkomatöse Drusengeschwulst der Niere im Kindesalter (Embryonales Adenosarkom); *Ziegler' s Beitrage* », Bd. XXIV, 1898, S: 343. — 36. Busse « Ueber Bau, Entwicklung und Eintheilung der Nieren-geschwülste »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. CLVII, 1899, S. 346 — 37. Cohnheim. « Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. LXV, 1875, S: 64. — 38. Cornil et Ranvier. « Manuel d' Istologie pathologique » 1884. — 39. Eberth. « Myoma sarcomatodes renum »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. LV, 1872, S: 518. — 40. Hansemann. « Adenomyxosarcom der Niere »; *Berliner Klin. Wchsch.*, 1894, n° 31, S: 717. — 41 Hansemann « Ueber Nierengeschwülste », *Zeitsch. fur Klin. Medicine*, 1902, S: 1. — 42. Hildebrand. « Weiterer Beitrag zur patolog. Anatomie der Nieren-geschwülste »; *Archiv. f. klinische Chirurgie*, Bd. XLVIII, 1894, S: 343. — 43. Hoisholt. « Mischgeschwülst der Niere (Chondromyosarcom) »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. CIV, 1886, S: 118. — 44. Jenkel. « Beitrag zur Kenntniss der sogenannte embryonale Drusengeschwülste der Niere »; *Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie*, Bd. 60, 1901, S: 500. — 45. Langhans-Kocher.; *Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie*, Bd. IX, 1878. — 46. Manasse. « Zur Histologie und Histogenese der primärem Nierengeschwülste. Die Rhabdomyom »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. CXLV, 1896 S: 147. — 47. Muus. « Ueber die embryonalen Mischgeschwülste der Niere »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. CLV, 1899, S: 401. — 48. Paul. « Congenitales adenosarcoma of the kidney »; *Trans. of the path. Society of London* XXXVII, 1886, pag. 292. — 49. Perthes. « Ueber Nierenextirpationen »; *Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie*, Bd. XLII, 1896. — 50. Ribbert. « Ueber ein Myosarcoma striocellulare des Nierenbeckens und des Ureters »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. CVI, 1886; S: 282. — 51. Ribbert. « Beiträge sur Kenntniss der Rhabdomyome »; *Virchow' s Archiv.*, Bd. CXXX, 1892, S: 249. — 52. Weigert « Adenocarcinoma renum congenitum »; *Virchow' s Archiv*, Bd. LXVII, 1876, S: 192. — 53. Wilms. « Die Mischgeschwülste »; Bd. I, II, III.; Leipzig (Georgi).